



CONFÉDÉRATION SUISSE

BUREAU FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Classification : 12 p, 1/30

Numéro de la demande : 61369/58

Date de dépôt : 3 juillet 1958, 17^{1/4} h.

Brevet délivré le 30 avril 1964

Exposé d'invention publié le 15 juin 1964

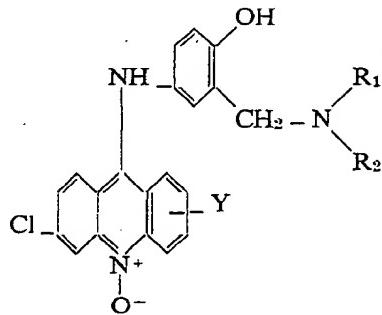
BREVET PRINCIPAL

Parke, Davis & Company, Detroit (Mich., USA)

Procédé de préparation de 10-oxydes d'acridinylamino-o-crésols

Edward Faith Elslager, St. Clair Shores, et Frank Hulit Tendick, Grosse Pointe Park (Mich., USA),
sont mentionnés comme étant les inventeurs

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouveaux 10-oxydes d'acridinylamino-o-crésols de formule :



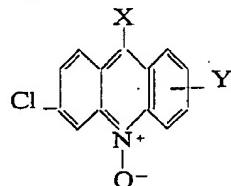
dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle de 1 à 10 atomes de carbone où, ensemble avec



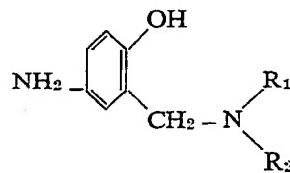
un radical hétérocyclique saturé, tel qu'un radical pyrrolidino, pipéridino, cyclohexylimino, morpholino ou pipérazino, et Y est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, méthoxy, chloro, nitro ou phényle dans les positions 2 - ou 3 - ou de sels d'addition correspondants.

Ces composés possèdent des propriétés antibactériennes et parasiticides. Ils conviennent particulièrement bien dans la lutte contre le plasmodium de la malaria, les helminthes intestinaux, et Endamoeba histolytica, agent de l'amibiase.

Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'on fait réagir un 10-oxyde de 6-chloro-9-haloacridine de formule :



dans laquelle X est un atome d'halogène, avec un aminocrésol ou un de ses sels d'addition de formule :



On a intérêt à effectuer cette condensation avec des quantités pratiquement équivalentes des réactifs en présence d'un solvant qui peut être de l'eau, un phénol, un alcool aliphatique tel que l'éthanol, l'isopropanol, le pentanol et l'octanol, une cétone aliphatique telle que la méthyl-éthylcétone, la diisobutylcétone, un éther aliphatique tel que l'éther dibutylque, un éther monoalcoylique de l'éthylène glycol, un éther cyclique tel que le dioxane, un hydrocarbure tel que le benzène, le toluène et le xylène. Le solvant préféré est le phénol. La température de réaction est avantageusement supérieure à 75°C et de préférence de 95 à 145°C. On peut isoler le produit sous forme de base libre ou le transformer en sel d'addition d'acide non toxique tel que le chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, phosphate, oxalate, sulfamate, sulfonate, acétate, lactate, tartrate, gluconate, citrate, pénicillinate, arsanilate et arsonate.

Parmi les sels préférés, on peut citer les suivants : 5,5'-méthylène-di-salicylate ; 4,4'-méthylène-bis-(3-hydroxy-2-naphtoate) ; méthylène-di-o-crésotate ; 8-hydroxy-7-iodo-5-quinoléine-sulfonate ; N-acétyl-4-hydroxy-m-arsanilate ; N-glycolyl-p-arsanilate ; N,N'-éthylène-bis-(p-arsanilate) ; p-uréidobenzèneearsonate ; benzylpénicillinate ; phénoxyméthylpénicillinate et fumagillinate. Certains des sels précités possèdent une action antibactérienne, et dans certains cas antibactérienne, renforcée.

Exemple 1

Un mélange de 12,8 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine, 11,7 g de dichlorhydrate de 2-diéthylaminométhyl-4-amino-phénol et 25 g de phénol est porté à une température de 130 à 140°C pendant une heure et demie. On refroidit le mélange réactionnel, le verse dans une solution de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 200 ml d'acétone, puis le laisse reposer à température ambiante pendant dix-huit heures. On dilue alors le mélange avec de l'éther anhydre et le refroidit. On recueille le produit solide par filtration, le dissout dans de l'eau, puis on filtre la solution aqueuse et ajoute au filtrat une solution d'hydroxyde d'ammonium en excès. Le produit séparé est récupéré par filtration et séché ; point de fusion de 168°C avec décomposition, après recristallisation au sein d'un mélange chaud éthanoleau. Ce produit est le 10-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -diéthyl-amino-o-crésol.

De même, on peut préparer les composés suivants à partir du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine et d'une quantité équivalente de l'amino-phénol approprié :

- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -dioctylamino-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -pyrrolidino-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -pipéridino-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -diméthylamino-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -isobutylamino-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -(4'-méthyl-pipérazino)-o-crésol ;
- 10'-oxyde de 2,2'-[5-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)-2-hydroxy-benzylamino]-diéthanol ;
- 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -morpholino-o-crésol.

Le 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine de départ peut être préparé de la manière suivante : une solution de 278 g de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine dans 5 litres de chloroforme est traitée de 160 g d'acide perbenzoïque dans 3 litres de chloroforme. Après l'avoir laissée reposer à température ambiante pendant trente-six heures, on ajoute une feuille de platine, on concentre le mélange sous vide jusqu'à un volume de 1 litre et demi et le refroidit

dans un bain de glace. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé à fond à l'éther ; le point de fusion est de 226 à 228°C.

Les sels d'addition peuvent être obtenus de la manière suivante :

Une solution chaude de 9,0 g de 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -diéthyl-amino-o-crésol dans 25 ml d'éthanol est ajoutée à une solution chaude de 12,6 g d'acide N-glycolyl-p-arsanilique dans 150 ml d'éthanol à 80%. On chauffe la solution au bain-marie pendant dix minutes, on la filtre puis on chasse le solvant sous vide. Par trituration du résidu avec plusieurs portions d'un mélange éther-acétone, on sépare le bis-(N-glycolyl-p-arsanilate du 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -diéthylamino-o-crésol.

D'autres sels du 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinylamino)- α -diéthylamino-o-crésol peuvent être préparés à partir de la base libre et d'un ou deux équivalents des acides suivants (en présence des solvants suivants) :

- fumagillinique (acétone)
- acide sulfurique (éther)
- acide bromhydrique (éthanol)
- acide acétique (acétone)
- acide phosphorique (éthanol)

Des solutions froides, filtrées, de 22,7 g de dichlorhydrate sesquihydraté de 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinylamino)- α -pyrrolidino-o-crésol dans 75 ml d'eau et de 31 g de benzylpénicilline potassique dans 200 ml d'eau sont mélangées dans un bain de glace ; on refroidit l'huile qui se sépare et provoque sa solidification en grattant les parois du récipient avec une baguette. On purifie le produit ainsi obtenu par dissolution dans de l'éthanol et réécrituration avec de l'éther. Ce produit est le bis-benzylpénicillinate de 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinylamino)- α -pyrrolidino-o-crésol.

De même, on peut préparer des sels de 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinylamino)- α -pyrrolidino-o-crésol à partir du mono- ou du dichlorhydrate de la base et d'un ou de deux équivalents, respectivement, des sels suivants :

Sel de sodium d'acide 8-hydroxy-7-iodo-5-quinoléine-sulfonique ;
sel de potassium de phénoxyméthylpénicilline ;
sel monosodique d'acide N-uréidobenzèneearsonique ;
sel monosodique d'acide N-acétyl-4-hydroxy-m-arsanilique ;
sel disodique d'acide N,N'-éthylène-bis-(p-arsanilate).

Exemple 2

Un mélange de 14,6 g de dichlorhydrate de 4-amino-2-pyrrolidinométhyl-phénol et de 25 g de phénol est chauffé sous vide au bain-marie pendant une heure, on ajoute 14,9 g de 10'-oxyde de 3,6,9-trichloro-acridine et on chauffe le mélange sous agitation entre 125 à 135°C pendant deux heures.

On refroidit le mélange réactionnel puis le verse dans un mélange de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 300 ml d'acétone. Après une autre dilution avec de l'acétone jusqu'à un litre, on recueille la matière précipitée rouge par filtration, on la lave à l'acétone. On la redissout dans de l'eau et on alcalinise la solution aqueuse par addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium. On extrait le mélange au chloroforme, lave les extraits à l'eau, les séche sur du carbonate de potassium anhydre puis on les filtre. On évapore le filtrat à sec sous vide, on reprend le résidu dans de l'éthanol bouillant, on décolore la solution, l'évapore à faible volume et lui ajoute un excès d'acide chlorhydrique concentré. On recueille le précipité et le cristallise au sein d'un mélange méthanol-acétone, point de fusion 230°C (déc.). Le produit cristallisé est le dichlorhydrate de 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -pyrrolidino- α -crésol.

De même, les composés suivants peuvent être préparés à partir du 10-oxyde de 3,6,9-trichloro-acridine et d'une quantité correspondante de l'aminophénol approprié :

- 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -diéthylamino- α -crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -pipéridino- α -crésol ;
- 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -décylamino- α -crésol ;
- 10'-oxyde de α -[5-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)-2-hydroxy-benzylamino]-éthanol ;
- 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -pipérazino- α -crésol ;
- 10'-oxyde de α -[α -[5-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)-2-hydroxy-benzyl]-éthylamino]-éthanol ;
- 10'-oxyde de 4-(3',6'-dichloro-9'-acridinyl-amino)- α -cyclohexylimino- α -crésol.

Le 10-oxyde de 3,6,9-trichloro-acridine, point de fusion 236 à 238°C, utilisé comme matière première dans le procédé ci-dessus, peut être préparé à partir de la 3,6,9-trichloro-acridine et de l'acide perbenzoïque selon le procédé indiqué à l'exemple 1 ci-dessus, pour la préparation du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine.

Le dichlorhydrate de 4-amino-2-pyrrolidinométhyl-phénol de départ peut être préparé de la manière suivante : 71 g de pyrrolidine, 30 g de paraformaldéhyde et 100 ml d'éthanol sont chauffés au bain-marie pendant trente minutes. On ajoute la solution résultante à une solution de 151 g de 4-acétylamino-phénol dans 500 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant une heure et quart. Après traitement au noir, le solvant est éliminé sous vide et on chauffe le résidu au bain-marie avec 660 ml d'acide chlorhydrique 1 : 1, pendant trois heures. On évapore le mélange sous vide jusqu'à obtention d'une huile, on ajoute plusieurs portions d'éthanol et de benzène et les élimine sous vide, on dissout le résidu dans de l'éthanol et le reprécipite par de l'éther anhydre. Après de nombreuses triturations avec de

l'éther et/ou de l'acétone, le résidu huileux cristallise ; point de fusion 210 à 215°C (avec décomposition).

Exemple 3

Un mélange de 16,7 g de dichlorhydrate de 2-n-décylaminométhyl-4-amino-phénol et de 30 g de phénol est chauffé au bain-marie sous vide pendant une heure, puis on ajoute 14 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine et agite le mélange entre 130 et 140°C pendant deux heures. On refroidit le mélange réactionnel, le verse dans 1 litre de solution normale d'hydroxyde de sodium, et l'extraît au chloroforme. Les extraits chloroformés réunis sont lavés à fond à l'eau, séchés sur du carbonate de potassium anhydre, filtrés et évaporés sous vide. On reprend le résidu dans de l'éthanol et ajoute un excès de gaz chlorhydrique alcoolique. On ajoute de l'acétone et de l'éther anhydre, recueille le précipité sur un filtre, le lave à l'éther et le séche sous-vide ; point de fusion 175°C avec décomposition. Le produit est le dichlorhydrate de 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-méthoxy-9'-acridinyl-amino)- α -décylamino- α -crésol.

Le dichlorhydrate de 2-n-décylaminométhyl-4-amino-phénol, de point de fusion de 100 à 110°C, utilisé comme matière première pour la préparation ci-dessus, peut être obtenu, en faisant réagir 51,8 g de n-décylamine, 9 g de paraformaldéhyde et 45,3 g de 4-acétylamino-phénol selon le procédé indiqué ci-dessus à l'exemple 2 pour la préparation du dichlorhydrate de 2-pyrrolidinométhyl-4-amino-phénol.

Exemple 4

Un mélange de 25 g de phénol, 7,0 g de dichlorhydrate de 4-amino- α -diéthylamino- α -crésol et 6,8 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-acridine hémihydrate est agité et chauffé sur un bain de métal entre 125 et 135°C pendant deux heures. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec plusieurs volumes d'éther et d'acétone. On recueille le produit brut par filtration, le dissout dans de l'eau tiède, alcalinise la solution avec de l'hydroxyde d'ammonium, l'extract au chloroforme, puis on lave les extraits chloroformés à fond à l'eau et les séche sur du carbonate de potassium anhydre. On évapore le chloroforme sous vide, puis on traite le résidu goudronneux par un excès de gaz chlorhydrique alcoolique. Plusieurs cristallisations de ce résidu au sein d'un mélange éthanol-acétone-éther donnent le dichlorhydrate de 10-oxyde de 4-(6'-chloro-9'-acridinyl-amino)- α -diéthylamino- α -crésol ; point de fusion entre 135 et 140°C avec décomposition.

Le 10-oxyde hémihydrate de 6,9-dichloro-acridine, point de fusion 164 à 166°C, pris comme matière première, peut être préparé à partir de la 6,9-dichloro-acridine et de l'acide perbenzoïque selon le procédé indiqué à l'exemple 1 ci-dessus pour la préparation du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine.

Exemple 5

Un mélange de 4,8 g de dichlorhydrate de 2-diéthylaminométhyl-4-amino-phénol, de 20 g de phénol, de 5 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine, est chauffé et agité entre 120 et 125°C pendant deux heures. Après refroidissement, on verse le mélange dans une solution de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 500 ml d'acétone. On dilue le mélange avec de l'éther, recueille le produit brut par filtration, et le lave à l'éther. On dissout dans de l'eau le sel ainsi obtenu, filtre la solution et précipite la base par l'addition d'un excès d'une solution d'hydroxyde d'ammonium. On recueille le précipité par filtration et le sèche. Une recristallisation au sein d'un mélange chaud éthanol-eau donne le 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-3'-méthyl-9'-acridinyl-amino)- α -diéthylamino-*o*-crésol.

Le 10-oxyde de 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine, point de fusion 172 à 174°C, utilisé comme matière première, peut être préparé à partir de la 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine et de l'acide perbenzoïque selon le procédé indiqué à l'exemple 1 ci-dessus pour la préparation du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine. La 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine peut elle-même être préparée de la manière suivante : 191 g d'acide 2,4-dichlorobenzoïque, 134 g de *m*-toluidine, 138 g de carbonate de potassium anhydre, 5 g de poudre de cuivre et 750 ml d'alcool *n*-amylique sec sont chauffés au reflux sous agitation pendant cinq heures. On refroidit le mélange, lui ajoute 70 g d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'eau, et l'entraîne à la vapeur d'eau. Le résidu aqueux est filtré à chaud, légèrement acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré et refroidi. On recueille par filtration l'acide précipité, le lave à l'eau, puis à l'éther de pétrole (point d'ébullition 30 à 60°C). On fait bouillir le précipité avec 300 ml d'éthanol, le refroidit, le recueille sur un filtre et le lave à l'éther de pétrole (point d'ébullition de 30 à 60°C). Une recristallisation au sein d'un mélange monochlorobenzène-ligroïne (point d'ébullition 60 à 80°C) après traitement au noir, donne l'acide 4-chloro-*N*-(*m*-toluyl)-anthranilique, de point de fusion 197 à 199°C, sous forme d'aiguilles presque incolores. Un mélange de 64 g de cet acide et de 200 ml d'oxychlorure de phosphore est tiédi modérément jusqu'à la fin de la réaction exothermique, puis chauffé au reflux pendant deux heures. On élimine sous vide une partie de l'oxychlorure de phosphore en excès, on dissout le résidu dans du chloroforme sec, et on verse lentement la solution chloroformée sous agitation dans un excès de solution d'hydroxyde d'ammonium et de glace. On ajoute une seconde portion de chloroforme et sèche les solutions chloroformées réunies, sur du carbonate de potassium anhydre. On distille sous vide le chloroforme, on fractionne le résidu par cristallisation au sein de benzène et d'acétone et on obtient la 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine de point de fusion de 206°C.

Exemple 6

Un mélange de 11,7 g de dichlorhydrate de 2-diéthylaminométhyl-4-amino-phénol, de 30 g de phénol et de 13,6 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-3-nitro-acridine est chauffé entre 130 et 140°C pendant deux heures sous agitation mécanique. Après refroidissement, on verse le mélange sous agitation dans un mélange de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 500 ml d'acétone. On dilue ensuite le mélange à l'éther, on recueille le produit par filtration et le lave à l'éther. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissous dans de l'eau, la solution est filtrée et la base libre précipitée par addition d'un excès de solution d'hydroxyde d'ammonium. On recueille le précipité par filtration, le sèche sous vide; le cristallise au sein d'un mélange méthanol-eau pour obtenir le 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-3'-nitro-9'-acridinyl-amino)- α -diéthylamino-*o*-crésol.

Le 10-oxyde de 6,9-dichloro-3-nitro-acridine de départ peut s'obtenir à partir d'acide 2,4-dichlorobenzoïque et de *m*-nitro-aniline selon le procédé indiqué à l'exemple 5 ci-dessus pour la préparation du 10-oxyde de 6,9-dichloro-3-méthyl-acridine.

Exemple 7

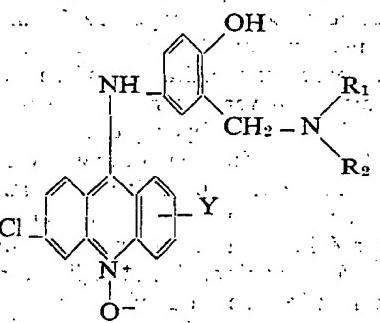
Un mélange de 11,7 g de dichlorhydrate de 2-diéthylaminométhyl-4-amino-phénol, de 30 g de phénol et de 15 g de 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-phényl-acridine, est chauffé entre 125 et 135°C pendant deux heures sous agitation mécanique. Après refroidissement, on verse le mélange dans une solution de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 500 ml d'acétone. On dilue le mélange avec 500 ml d'éther et l'on recueille le produit par filtration. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissous dans de l'eau, et la base précipitée avec un excès de solution d'hydroxyde d'ammonium. On recueille le précipité par filtration, et le sèche sous vide. Une recristallisation au sein d'un mélange chaud éthanol-eau donne le 10'-oxyde de 4-(6'-chloro-2'-phényl-9'-acridinyl-amino)- α -diéthylamino-*o*-crésol.

Le 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-phényl-acridine, point de fusion 209 à 211°C, servant de matière première, peut être obtenu à partir de la 6,9-dichloro-2-phényl-acridine et d'acide perbenzoïque selon le procédé indiqué à l'exemple 1 ci-dessus pour la préparation du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine. La 6,9-dichloro-2-phényl-acridine peut elle-même être préparée de la manière suivante : un mélange de 111,5 g de 4-amino-diphényle, de 114,6 g d'acide 2,4-dichlorobenzoïque, de 82,8 g de carbonate de potassium anhydre, de 3 g de poudre de cuivre et de 800 ml d'alcool *n*-amylique sec est chauffé au reflux pendant six heures avec agitation mécanique. On retire de l'eau par un collecteur d'eau « Dean-Stark » au cours de la réaction. On ajoute une solution de 70 g d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'eau, puis on entraîne à la vapeur d'eau le mélange, le dilue avec de l'eau et le filtre. On préci-

pite l'acide brut au moyen d'acide chlorhydrique dilué, le recueille par filtration et le lave à fond à l'eau. On fait digérer le précipité humide avec 1,5 litre d'éthanol à l'ébullition; on refroidit le mélange, le filtre, on lave le précipité avec de l'éther de pétrole (point d'ébullition 30 à 60°C) et le séche. Le produit, qui est l'acide 4-chloro-N-(4-diphényl)-anthranilique, est recristallisé au sein de monochlorobenzène; point de fusion 246°C. Un mélange de 130 g d'acide 4-chloro-N-(4-diphényl)-anthranilique et de 400 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffé modérément jusqu'à la fin de la réaction exothermique; on chauffe ultérieurement le mélange au reflux pendant deux heures et l'on chasse sous vide l'excès d'oxychlorure de phosphore. On dissout le résidu dans du chloroforme sec et verse la solution lentement, sous agitation, dans un excès de solution d'hydroxyde d'ammonium et de glace. On ajoute une seconde portion de chloroforme, et sèche les solutions chloroformées réunies sur du carbonate de potassium anhydre. On chasse le chloroforme sous vide, et on cristallise au sein du benzène le produit résiduel, à savoir la 6,9-dichloro-2-phényl-acridine; point de fusion 240°C.

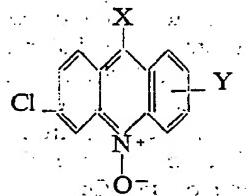
REVENDICATION

Procédé de préparation de 10-oxydes d'acridinyl-amino-*o*-crésols de formule :

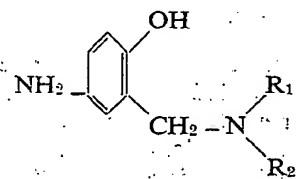


dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone ou, ensemble, avec

5 formant un radical hétérocyclique saturé, Y est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, méthoxy, chloro, nitro, ou phényle en position 2 ou 3 du noyau d'acridine, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 10-oxyde de 6-chloro-9-halo-acridine de formule :



35 dans laquelle X est un atome d'halogène, avec un aminocrésol de formule :



40 ou un de ses sels d'addition d'acide.

SOUS-REVENDICATIONS

1. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'on utilise des quantités sensiblement équivalentes du 10-oxyde de 6-chloro-9-halo-acridine et de l'aminocrésol ou de son sel d'addition d'acide.

45 2. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'on effectue la réaction en présence de phénol et à une température comprise entre 95 et 145°C.

3. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'on fait réagir du 10-oxyde de 6,9-dichloro-2-méthoxy-acridine avec un sel d'addition d'acide du 2-diéthylaminométhyl-4-aminophénol.

50 4. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'on isole le produit sous forme de sel d'addition d'acide.

Parke, Davis & Company

Mandataires : Dériaz, Kirker & Cie, Genève

THIS PAGE BLANK (USPTO)